Aus dem Städtischen Krankenhaus in Potsdam.
Chefarzt der Inneren Abteilung: Dr. med. Poczka.

Beitrag zur Ätiologie und Pathogenese der Agranulozytose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 11. Juli 1938

von

Elisabeth Kirberg

aus Potsdam.

Druck H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11 / 1938.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Martini.

Korreferent: Prof. Dr. Ceelen.

Im Jahre 1922 beschrieb W. Schultz als erster die Agranulocytose. Er sah in ihr eine selbständige Krankheit und forderte für die Diagnose das Vorhandensein ganz bestimmter Merkmale: Völliges Fehlen der neutrophilen Elemente im Blutbild ohne primäre Schädigung des erythroblastischen Apparates. — Hohe Temperaturen zu Beginn der Erkrankung, fudroyanten tödlichen Verlauf, ulceröse Prozesse in Mund- und Rachenhöhle, gelegentlich auch an anderen Körperstellen. — Ikterus und bisweilen Milz- und Leberschwellungen. Eine hämorrhagische Diathese gehört nach W. Schultz nicht zum Krankheitsbild der Agranulocytose.

In der Folgezeit entstand eine umfangreiche Kasuistik, welche zu einer weitgehenden Klärung der blutmorphologischen Fragen bei der Agranulocytose führte. Unklar jedoch blieb bis heute die Ätiologie dieser merkwürdigen Krankheit.

Nachdem in den ersten Jahren besonders infektiöse Prozesse als ursächliches Moment beschuldigt wurden, ist in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit auf einige Arzneistoffe gerichtet worden, von welchen seit längerer Zeit bekannt ist, daß sie besondere Beziehungen zum Knochenmark haben. Auf Grund amerikanischer, holländischer und nordischer Arbeiten hat man in erster Linie das Pyramidon beschuldigt, die Bildung neutrophiler Elemente im Knochenmark zu hemmen, und man hat über eine große Zahl von Fällen berichtet, wo diese Hemmung katastrophale Ausmaße annahm und zum Krankheitsbild der Agranulocytose führte. (s. Literaturübersicht am Ende der Arbeit.)

In dieser Arbeit soll an Hand von 12 Agranulocytosefällen, welche in den letzten drei Jahren auf der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Potsdam beobachtet werden konnten, zur Frage der Pyramidongenese Stellung genommen werden.

Da die Vorgeschichten und auch der klinische Befund in allen unseren Fällen weitgehend mit den von Schultz erhobenen Forderungen und den Angaben der Literatur übereinstimmen, soll auf eine ausführliche Wiedergabe der meisten unserer Krankengeschichten verzichtet werden. Die wichtigsten Daten sind in Tabelle Nr. I zusammengefaßt.

Tabelle Nr. I. **12 Fälle von**

Nr.	Alter Geschlecht		Hb. %	Rote in Mill.	Gesamtzahl	My. Reihe	% Ly. Reihe	Mono	Senkung	Blutkultur
1	40 ♀	1. Tag	72	4,06	700	—	100	—	—	Nasenabstrich Di.-Baz. +
		2. „	—	—	—	—	—	—	—	—
		3. „	—	—	400	—	—	—	—	—
2	40 ♀	1. Tag	76	3,8	900	—	90	10	—	—
		2. „	—	—	900	—	—	—	—	—
		3. „	—	—	600	—	—	—	—	—
		4. „	—	—	500	—	—	—	—	—
		5. „	—	—	500	—	—	—	—	—
		6. „	—	—	400	—	—	—	—	—
3	57 ♀	1. Tag	61	3,7	450	5	85	10	—	Staphylok.
		2. „	—	—	450	—	—	—	—	—
		3. „	—	—	400	—	—	—	—	—
4	66 ♀	1. Tag	62	3,98	800	—	100	—	120—122	—
		2. „	73	4,4	400	—	—	—	—	—
		3. „	—	—	200	—	—	—	—	—
5	22 ♂	—	90	5,1	5200	—	47	—	—	—
6	71 ♀	1. Tag	—	—	1500	—	97	—	—	—
7	71 ♀	1. Tag	70	4,45	2400	73	22	5	—	—
		2. „	—	—	1350	58	42	—	—	—
8	48 ♂	1. Tag	—	—	1200 1600	—	100	—	78—144	Staphyl. und plumpe gramnegat. Stäbch. Gärung +
			—	—	3000 1800	—	—	—	—	
			—	—	1400 1400	—	—	—	—	
			—	—	1100	—	—	—	—	
9	47 ♀	1. Tag	80	3,6	1400	5	92	3	125—132	—
		2. „	65	2,8	1500	—	100	—	—	—
10	67 ♂	—	82	3,7	14200	78	12	10	—	—
			79	3,5	1900	1	99	—	—	—
11	61 ♂	—	110	4,8	1600 600	2	98	—	—	Stäbchen und Kokken
12	48 ♂	—	55	3,1	4000	73	25	2	111—138	—

Agranulocytose.

Ikterus	Ulcerat.	Häm. Diath.	Fieber	Anamnestische Bemerkungen	Ausgang
—	+	—	+	Pat. hat vor Jahren mit Hals- und Schluckbeschw. im Krkhs. gelegen, es wurde auch eine Agr. festgestellt. Pat. konnte aber als gebessert entlassen werden.	† 3 Tage nach Aufnahme
—	+	—	+	Pat. hat 2mal Diphtherie gehabt, 1921 hat sie eine Salv.-Kur durchgemacht.	† 6 Tage nach Aufnahme
+	+	—	+	Im Anschluß an eine Grippe Hals- und Schluckbeschwerden.	† 4 Tage nach Aufnahme
+	+	—	+	In den letzten Jahren häufig Schwächeanfälle, beim letzten Mal stürzte Pat., fühlte sich seither nicht ganz wohl, ohne sich verletzt zu haben.	† 3 Tage nach Aufnahme
Verlauf siehe Kurven- und Krankengeschichte					† nach 22 Mon.
+	+	—	+	Pat. litt seit Jahren an einer Cholangitis und Kopfschmerzen.	† 3 Tage nach Aufnahme
+	—	—	+	—	† 2 Tage nach Aufnahme
+	+	—	+	Pat. hatte oft Angin., vor 1 Jahr einen periprokt. Abszeß, im Felde Kopfschuß, seitdem Kopfschmerzen.	† 5 Tage nach Aufnahme
—	+	—	+	Pat. hatte sich vor 14 Tagen bei einem Sturz mit dem Rade eine Schenkelhalsfraktur zugezogen.	† 5 Tage nach Fieberbeginn
Verlauf siehe Kurven- und Krankengeschichte					
—	+	—	+	—	† am gleichen Tage
+	—	—	+	siehe Krankengeschichte.	

Wie aus der Tabelle hervorgeht, besteht unsere Krankenschaft aus 7 Frauen und 5 Männern. Der Verlauf war bei den Frauen regelmäßig sehr viel schwerer als bei den Männern und führte in allen Fällen perakut zum Tode. Allerdings konnte auch keiner von den Männern gerettet werden, aber bei 3 Patienten, deren Krankengeschichten deshalb ausführlicher mitgeteilt seien, dauerte die Krankheit doch mehrere Wochen bis Monate und verlief z. T. in Schüben.

Krankengeschichte des Patienten W. Str. Tabelle 1 Nr. 5.

22jähr. landwirtschaftl. Arbeiter.

Fam.-Anamnese o. B.

Eigene Vorgeschichte:

1930 wegen einer Nierenbeckenentzündung in stationärer Bahandlung. Im Januar 1935 leichte Halsentzündung (ohne Fieber).

Mitte April 1935 Beginn der jetzigen Erkrankung mit Hals- und Schluckbeschwerden. Erhebliche Störung des Allgemeinbefindens und das Auftreten hoher Temperataren machen am 26. 4. die Einweisung in das Städtische Krankenhaus Potsdam notwendig,

Befund:

Stark reduzierter Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute etwas blaß. Keine Ödeme, keine Exantheme, kein Ikterus. Mundhöhle: Zunge feucht, stark belegt (Ränder der Zunge frei), Gebiß in Ordnung. Erheblicher Fötor ex ore.

Rachen: Schleimhaut gerötet, starke Schleimsekretion. Rechte Tonsille etwas vergrößert, im übrigen o. B. Linke Tonsille: Auf der ganzen Tonsille bis zur Uvula herauf ein tiefgreifendes, schmierig-eitrig belegtes Ulcus, welches sich bis auf den vorderen Gaumenbogen und hinten bis auf den Rachen erstreckt. Die Rachenschleimhaut ist gerötet, geschwollen und mit weißen schleimigen Massen belegt.

Die regionären Lymphdrüsen sind auf der linken Seite etwas geschwollen, nicht druckempfindlich.

Innere Organe o. B.

Puls kräftig, gut gefüllt, frequent (140 Min).

RR 120/80 mm Hg.

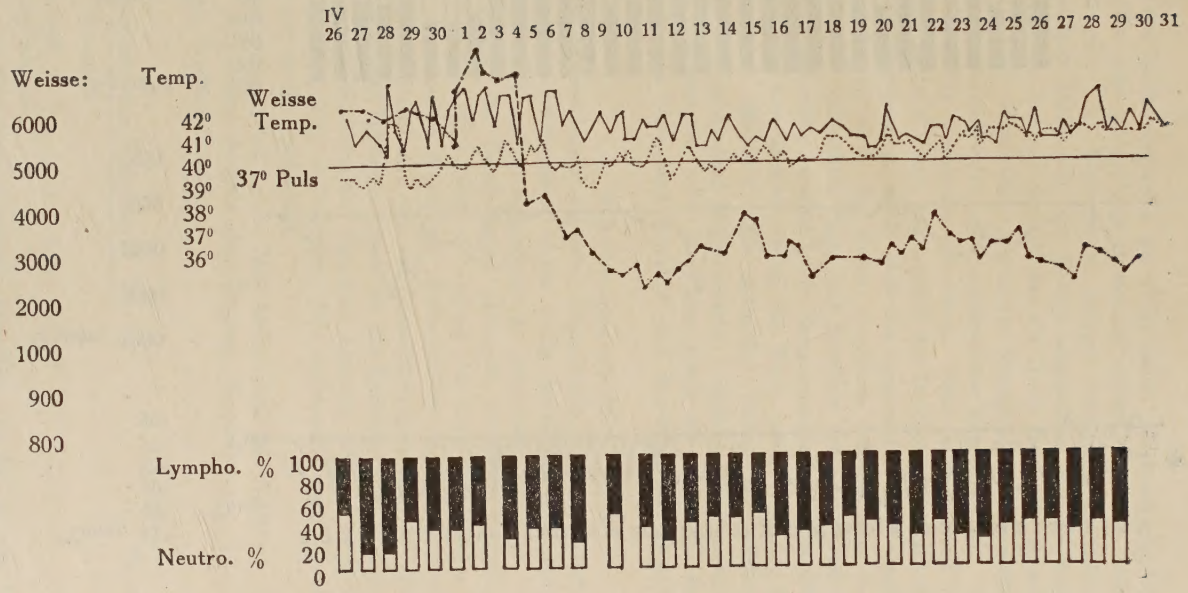
Abdomen, Extremitäten, Z. N. S. o. B.

Temperatur und Blutbild im Verlauf der Krankheit siehe Kurve.

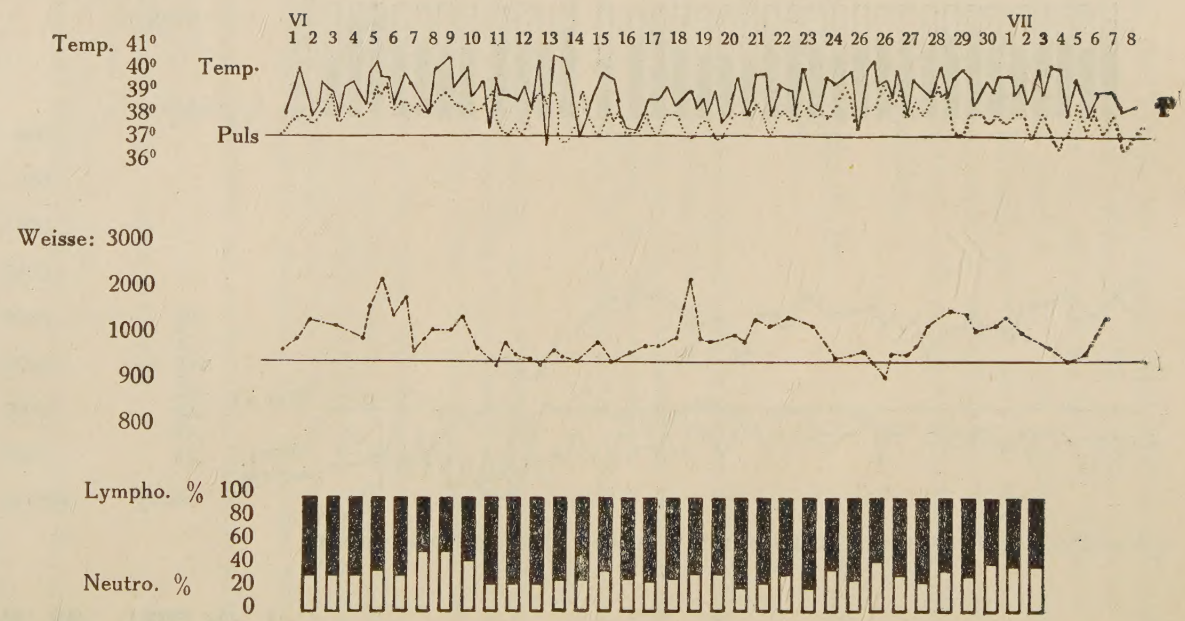
Verlauf:

Da der Verdacht auf eine Agr. besteht, wird mehrmals täglich Nucleotrat 10 ccm i. v. und i. m. gegeben, welches jedoch ebensowig wie wiederholte, große Bluttransfusionen und Röntgenbestrahlungen der platten Knochen eine

W. Str. Tafel Nr. 1



W. Str. Tafel Nr. 2.



Steigerung der Leukocytenwerte zur Folge hatte. Während das Ulcus auf der linken Tonsille eine geringfügige Besserung erfährt, zeigt sich rechtsseitig eine Verschlimmerung. Die Ulcerationen dringen beiderseits allmählich tiefer, und in dem gleichen Maße, wie die Belege abgestoßen werden, dehnen sich die Geschwüre aus, so daß auf diese Weise die Uvula fast völlig zerstört wird.

Der Patient klagt über allgemeine Mattigkeit und Schwäche, Appetitlosigkeit, Schluckbeschwerden und zunehmende Kopfschmerzen. Gegen Ende der Krankheit stärker werdende Somnolenz. Herz- und Kreislauf bleiben lange Zeit in gutem Zustand. Ende Juli werden die Drüsenschwellungen in der Kieferwinkel- und Halsgegend so stark, daß der Lymphabfluß vom Gesicht und den Lidern her gehemmt wird. Es treten erhebliche Schwellungen der Haut und ein Lidödem auf. Schlucken, Essen und Sprechen wird sehr erschwert. Beide Tonsillen sind fast völlig zerstört. Die Temperaturen liegen um 40°. Die Leukozytenwerte sind unverändert niedrig, die Werte der granulierten Zellen liegen nach wie vor um 20—25%. Die sekundäre Anämie ist stärker geworden (40% Hgb.). Normoblasten, Megaloblasten, Polychromasie, Anisocytose.

Nach 2½ Monaten tritt der Exitus letalis ein unter den Erscheinungen des Versagens von Herz- und Kreislauf und den Anzeichen einer beginnenden Lungenentzündung.

Sektionsprotokoll.

Linke Gaumenmandel erweicht, kraterförmig exulceriert und in eine grauweiß-gelbe Masse verwandelt. Uvula völlig nekrotisch, der weiche Gaumen ebenfalls nekrotisch und in eine schmierige grau-weiße Substanz umgewandelt. Pars horizontalis des Gaumenbeins grau-gelb verfärbt. Schleimhaut in der Rosenmüller'schen Grube und in Gegend der tonsilla pharyngea total eingeschmolzen. Die untere Wand der Keilbeinhöhle und ein Teil des Keilbeinkörpers liegen frei und sind wie das Gaumenbein grau-gelb verfärbt und äußerst brüchig. Unter der Dura des Clivus ist das Keilbein ebenfalls grau und brüchig. Die gesamten Schleimhäute des Gaumens, Rachens, Schlundes und der Nase sind grau-gelb und schmierig weiß belegt. Die regionären Lymphknoten dieser Bezirke sind nur wenig geschwollen.

Blasse, etwas fette Leber, Milz klein, derb und blutarm. Knochenmark gelbweiß. Allgemeine Anämie aller Organe. Konfluierende Herde im rechten Unterlappen, Tracheobronchitis.

Krankengeschichte des Patienten M. D. Tabelle 1 Nr. 10.

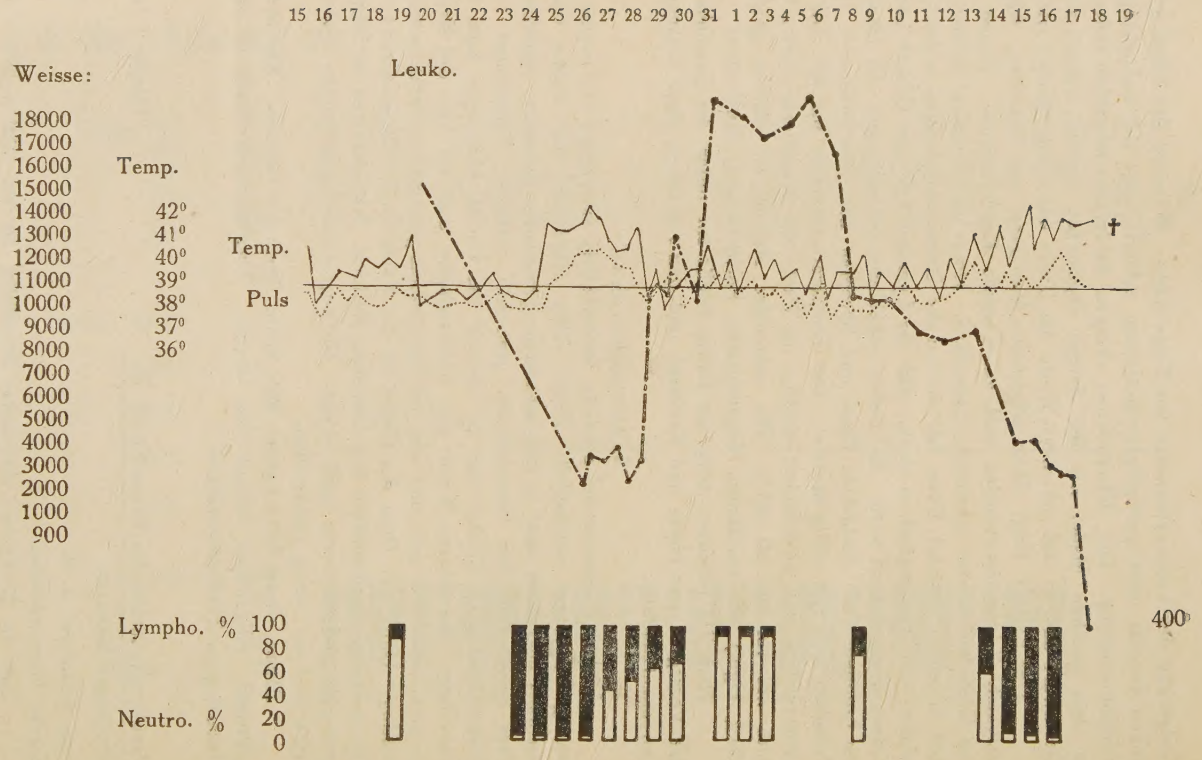
67jähriger Beamter.

Fam.-Anamnese o. B.

Eigene Vorgeschichte:

Seit der Kriegszeit chronische Bronchitis, in den letzten Jahren häufig Harnverhaltung. 8 Tage vor Einlieferung ins Krankenhaus entstand am linken Hoden eine schmerzhafte Schwellung unter Einsetzen von Fieber und Schüttel-

M. D. Tafel Nr. 1.


15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
Weisse:
Leuko.
18000
17000
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
900
Temp.
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
Temp.
Puls
†
400
Lympho. %
Neutro. %
100
80
60
40
20
0

frost. Der Patient wird wegen dieser letzten Erscheinungen in die Chirurgische Abteilung des Städtischen Krankenhauses Potsdam eingeliefert.
Befund:

Ausreichender Kräfte- und Ernährungszustand. Zunge feucht, etwas belegt, übrige Mund- und Rachenhöhle ohne krankhaften Befund. Herz in normalen Grenzen, Töne rein, leise, $AT_2 = PT_2$, Aktion regelmäßig zwischen 80 und 100 in der Minute, R.R. 145/95. Über beiden Lungen Giemen und in den abhängigen Partien nicht klingende R. G. Abdomen: weich und eindrückbar, Leber und Milz nicht vergrößert. Rectal kleinapfelgroße derbe Prostata. Der linke Nebenhoden ist mäßig stark geschwollen und druckschmerzhaft, die Haut nicht gerötet.

Urin: Sediment: massenhaft Leukozyten, einzeln Erythrozyten, keine Zylinder.

Die Therapie besteht zunächst in Bettruhe und Urotropin. Die Temperaturen fallen bei dieser Behandlung von 38^9 axillar auf 36^2 axillar ab, die lokalen Beschwerden bessern sich. Der Rest-N beträgt am 3. Tag des Krankenhausaufenthaltes im Blut 37 mg %. die Blutsenkung 65 mm in einer Stunde. Den weiteren Verlauf der Temperaturen, sowie der absoluten und prozentualen Leukozytenzahl s. in beiliegendem Diagramm. Am 10. Tage des Krankenhausaufenthaltes entsteht unter erneutem Temperaturanstieg rasch ein Decubitus über dem Kreuzbein, und jetzt treten zum 1. Mal auch Blutbefunde auf, welche den Verdacht auf eine Agranulocytose nahelegen. Niemals wird jedoch an den Tonsillen oder am Rachen ein auf Agranulocytose verdächtiger Befund erhoben. Die Blutkulturen sind wiederholt steril. Trotz intensivster Behandlung sinken die Leukozytenzahlen zunächst weiter ab. Wie auf der Kurve zu sehen, beträgt die Zahl der Lymphozyten 96—100 %. Plötzlich schlägt das Blutbild um. Es tritt in wenigen Tagen eine Leukozytose ungewöhnlichen Ausmaßes auf (18000 Leukozyten), die 5 Tage lang anhält. In dieser Zeit liegt der prozentuale Anteil der Neutrophilen bei 90 %. Aber die Besserung hält nicht an, sturzartig sinken die Leukozytenzahlen wieder ab und der Exitus tritt am 19. Krankheitstag bei einer Gesamtzahl von 400 Leukozyten ein, welche alle der lymphatischen Reihe angehören.

Sektionsbefund:

Großer Decubitus über dem Kreuzbein, frische Endocarditis. Im basalen Teil des rechten Oberlappens der Lunge mehrere kirschgroße Abszesse. In der re. Spitze walnußgroßer schwieliger Knoten mit teilweiser Verkäsung im Zentrum. Über dem Knoten starke strangförmige Verwachsungen. In beiden Unterlappen bronchopneumonische Herde. Beiderseits bullöses Emphysem.

Rachenring, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Magen- und Darmtrakt ohne krankhaften Befund. Nebennieren faul.

Krankengeschichte des Patienten A. Sch. Tabelle I Nr. 12.

48jähriger Fliesenleger.

Fam.-Anamnese o. B.

Eigene Anamnese: Patient hatte im Februar d. Js. „Grippe", die ihn zunächst nur wenige Tage ans Bett fesselte. Er nahm seine Arbeit wieder auf, aber nach 4 Tagen trat ein Rückschlag mit Husten, Auswurf und Nachtschweißen auf. Von Anfang April bis Ende Mai hat Patient dann wieder gearbeitet. Anfang Juni jedoch erneut Husten, Auswurf und zunehmende Schwäche. Er wird deshalb am 2. Juni in die Innenabteilung des Städtischen Krankenhauses Potsdam eingeliefert.

Befund:

Mittelgroßer Mann in sehr schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut in großen Falten abhebbar. Haut und Schleimhäute schlecht durchblutet. Keine Ödeme, keine Exantheme, keine Drüsenschwellungen. Temperaturen schwanken zwischen 38,8° und 39,8°. An den Kopf- und Rachenorganen ist kein krankhafter Befund zu erheben, ebenso findet sich an den Brustorganen klinisch und röntgenologisch nichts Abnormes. Die Leber ist vergrößert, 2½ Querfinger unter dem Rippenbogen deutlich tastbar, die Kerndämpfung der Milz deutlich von vermehrter Intensität und sicherlich auch etwas groß. An den übrigen inneren Organen und am Nervensystem ist kein krankhafter Befund zu erheben.

Blutbild:

Hb. 55%, Ery. 3,1 Mill, Leuko 4000 Stab. 7%, Seg 56%, Lympho 25%, Eo 1%. Mono 1%.

Blutsenkung 111 mm in 1 Std. Blutkultur negativ. Wa.R. negativ. Sachs-George und Meinike stark + (Befund wiederholt sich bei mehrfacher Kontrolle).

Die Röntgendurchleuchtung des Magen-Darms ergibt eine geringe Verbreiterung der Magenschleimhaut und multiple Spiegelbildung im Verlauf des ganzen Dünndarms.

Bei dauernd kontinuierlichen Temperaturen ist die Blutkultur wiederholt negativ, dagegen tritt am 11. Krankheitstage Agglutination auf. Typhus 1 : 200 auf. Es erfolgt dann am 13. Tage des Krankenhausaufenthaltes ein Übergang der kontinuierlichen Temperaturen in stark remittierende Fieberzacken. Am 26. Tage des Krankenhausaufenthaltes ist der Patient fieberfrei. Die Agglutination ist auf 1 : 100 zurückgegangen und wird nach weiteren 3 Wochen negativ. Der Patient verfällt jedoch, statt sich zu erholen, immer mehr. Am 20. Juli tritt erneuter Fieberanstieg auf wieder von stark remittierendem Charakter und Temperaturen bis zu 40°.

An den inneren Organen ist kein erklärender Befund zu erheben. Das Blutbild an diesem Tage ergibt: Hb 48%, Ery 2,5 Mill., Leuko 2500, Stab 9% Seg. 40%.

Besprechung der Fälle.

Die Frage, die hier besonders interessiert, ist die nach einem eventuellen Zusammenhang der Erkrankungen mit vorangegangenem Pyramidonmißbrauch.

Von unseren 12 Patienten findet sich nur bei zweien die Angabe, daß sie regelmäßig Pyramidon genommen haben. Bei allen anderen verliefen unsere Nachforschungen völlig negativ.

Im folgenden seien kurz die Krankengeschichten der beiden Patienten mit Pyramidonmißbrauch wiedergegeben.

Fall 1: Patient O. O. (Tabelle I Nr. 8) im Kriege Kopfschuß, seitdem viel an Kopfschmerzen gelitten. Nimmt deshalb in großen Mengen Pyramidon. Von den Angehörigen erfahren wir, daß er besonders in den letzten Jahren im Herbst öfter an Anginen gelitten hat. Im Jahr vorher wurde er wegen eines periproktitischen Abszesses auf der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Potsdam operiert.
Befund und Verlauf sind aus Tabelle I zu ersehen.

Fall 2: Frau M. R. (Tabelle I Nr. 6) leidet seit jeher häufig an Kopfschmerzen, hat deshalb bis in die letzte Zeit hinein viel Pyramidon genommen. Von den Angehörigen erfahren wir, daß sie seit Jahren an einer entzündlichen Affektion der Gallenblase leidet.
Befund und Verlauf sind auch hier in Tabelle I zu ersehen.

Bei den beiden vorstehenden Fällen ist also der Pyramidonmißbrauch sicher. Nicht sicher jedoch ist es, ob der Pyramidonmißbrauch allein als Erklärung genügt. Denn einerseits sind jedem Arzt eine Unzahl von Patienten bekannt, die in ähnlicher Weise Pyramidon verbrauchen, ohne daß sie an einer Agranulocytose erkranken und andererseits ist bei 10 von unseren 12 Patienten, also bei der überwiegenden Mehrzahl, ein Pyramidongebrauch überhaupt nicht festzustellen. Es sei ausdrücklich betont, daß bei diesen Patienten zu Beginn der zum Tode führenden Erkrankung auch keine kleineren Pyramidondosen gegeben worden sind, die die verderbliche granulocytopenische Reaktion ausgelöst haben könnten.

Ein Umstand jedoch fällt bei Betrachtung unserer Tabelle I und beim Studium aller unserer Krankengeschichten einschließlich der eben mitgeteilten auf: Alle unsere Kranken haben zum Teil außerordentlich lange Zeit an infektiösen Prozessen gelitten.

Der Zusammenhang zwischen Infektion und Agranulocytose springt ja schon im klinischen Bild unmittelbar in die Augen, und dementsprechend schien den früheren Beobachtern auch die infektiöse Genese der Agranulocytose am wahrscheinlichsten. Besonders nachdrücklich wurde diese Ansicht von Brogsitter und von Krehs vertreten.

So einleuchtend diese Ansicht auf den ersten Blick erscheint, wurden bald schwerwiegende Bedenken gegen sie geäußert. Es ist ja auch nicht zu verkennen, daß die schwersten uns bekannten Infektionen ein völlig andersartiges weißes Blutbild erzeugen als es bei der Agranulocytose beobachtet wird.

Generell also genügt weder die Tatsache eines Arzneimißbrauchs an sich für die Erklärung der Agranulocytose, noch das Vorhandensein einer besonders schweren Infektion. Es muß offenbar etwas anderes hinzukommen, was die Reaktion des myelogenen Knochenmarks auf einen Infekt in der Richtung der Granulocytenhemmung beeinflußt.

Schon bald, nachdem im ausländischen Schrifttum die Behauptung von der Verursachung der Agranulocytose durch Pyramidon auftauchte, wurde die Frage an Polyarthritiskranken geprüft, ob nicht das Pyramidon in Gemeinschaft mit einer Infektion, hier also der polyarthritischen, imstande sei, mit einer gewissen Regelmäßigkeit das Knochenmark bei der Bildung der Granulocyten zu schädigen. Schottmüller, Dennig und andere stellten hierüber Untersuchungen an einer sehr großen Zahl von Patienten an und kamen zu einem völlig negativem Ergebnis. Wir selbst konnten an 18 Fällen von akutem und 32 Fällen von chronischem Gelenkrheumatismus, welche in der letzten Zeit einer längeren und konsequenten Pyramidonbehandlung unterzogen wurden, ebenfalls weder quantitative noch qualitative Veränderungen des weißen Blutbildes feststellen.

Die Tatsache, daß in den vorliegenden 12 Agranulocytosefällen nur bei zweien die Kombination Infektion und Pyramidon

vorkommt, spricht ebenfalls dafür, daß für die Agranulocytose als Krankheit diese Kombination zum mindesten nicht obligatorisch ist.

Auch die große Zahl anderer chemischer Körper, welche das Knochenmark schädigen, sind nicht imstande, die Brücke zu bauen, welche zum Verständnis der Agranulocytose führt. — Schon deshalb nicht, weil eine Schädigung durch diese Stoffe weder in den Fällen der Literatur noch in den eigenen in irgendeiner diskutablen Häufigkeit gefunden worden wäre.

Es steht also fest: weder irgendeine Infektion allein, noch Pyramidon (oder ein anderer chemischer Körper) allein, noch Pyramidon + Infektion führen zwangsläufig bei jedem beliebigen Menschen zur Agranulocytose. Sie führen nicht einmal regelmäßig zu einer merklichen Schädigung des myelogenen Knochenmarks ohne Krankheitserscheinungen.

Aber diese Feststellung bedeutet nicht, daß damit die erwähnten Faktoren als fakultative Ursachen abgelehnt werden dürfen. Man muß also überlegen, daß, wenn sie auch nicht unbedingt zu einer Granulocytopenie führen müssen, sie nicht doch vielleicht in gewissen Fällen den Anstoß zu einer derartigen Erkrankung geben können!? Diese Frage stellen, heißt zugleich, sie vom Medikament und der Infektion zurückzuführen auf den kranken Menschen selbst. Oder anders formuliert: Gibt es eine bestimmte Konstitution, welche auf die Reize der Infektion oder der chemischen Intoxikation mit einer Verminderung der Granulocyten antwortet? Wenn ja? Welches sind die Merkmale dieser Konstitution?

Zur Prüfung dieser Frage eignen sich offenbar am allerbesten die nächsten Angehörigen von Agranulocytosekranken. Denn da Konstitutionen im allgemeinen vererbbar sind, wird man damit rechnen dürfen, daß die entsprechende Anlage besonders häufig bei Verwandten solcher Kranken anzutreffen ist. Wir konnten solche Untersuchungen an 14 Angehörigen (Kinder, Schwestern und Brüder) unserer Kranken durchführen. Leider war es nur in 4 Fällen möglich, die qualitative Reaktion des weißen Blutbildes auf Pyramidon zu prüfen. In den übrigen 10

Fällen mußten wir uns damit begnügen, die Veränderung der Gesamtleukocytenzahl im Pyramidonversuch festzustellen.

Die Zusammenstellung der Ergebnisse gibt Tabelle II.

Tabelle Nr. 2. Versuche an Angehörigen.

Nr.	Hgb. %	Ery.	Pyramidon	Leukoz.	Eos. %	Stabk. %	Segm. %	Lymph. %	Mono. %
1	90	5,5	vorher	7000	1	3	54	40	2
			nachher	6800					
2	89	5,2	vorher	7400	1	2	68	29	1
			nachher	6600	3	1	55	41	—
3	92	5,1	vorher	5200	—	5	39	35	1
			nachher	5000					
4	86	5,2	vorher	6000	3	2	51	44	—
			nachher	6000					
5	74	3,93	vorher	7000	—	1	35	62	2
			nachher	7000					
6	70	3,88	vorher	7000	5	2	41	52	—
			nachher	6900					
7	80	4,5	vorher	6800	5	1	44	49	1
			nachher	6800					
8	80	4,5	vorher	6000	3	6	48	41	2
			nachher	5300					
9	90	5,1	vorher	7800	1	—	55	41	3
			nachher	7400					
10	80	4,8	vorher	8000	2	6	53	37	2
			nachher	6200					
11	87	5,3	vorher	8500	3	4	48	44	1
			nachher	6150					
12	80	4,9	vorher	5850	1	2	73	24	—
			nachher	6200	—	2	35	21	2
13	75	4,1	vorher	7850	1	1	29	68	1
			nachher	6750	1	1	59	37	2
14	—	—	vorher	7100	1	—	75	22	2
			nachher	6150	—	—	71	26	3
				9300					

Die Durchsicht der Tabelle 2 ergibt einige bemerkenswerte Tatsachen. Zunächst liegt die Gesamtleukocytenzahl in allen Fällen im Bereich der Norm.

Diese Feststellung ist um so bemerkenswerter, als in letzter Zeit Gaensslen für die Stadt Frankfurt a. M. und ihre Umgebung eine Verminderung der Leukocyten-Normalzahl von früher 8000 auf nunmehr 5000 bei gesunden Menschen feststellen konnte, wobei gleichzeitig der prozentuale Anteil der Lymphocyten von früher 25% auf jetzt 35% angestiegen ist. Da also nach Gaensslen die Verminderung der Leukocyten-Normalzahl ausschließlich auf Kosten der myelogenen Reihe geschehen ist, sodiskutiert Bock ernstlich die Frage, ob ein solches Absinken nicht irgendwie mit dem Agranulocytoseproblem in Zusammenhang steht.

Als zweites fällt in der Tabelle auf, daß alle Angehörigen von Agranulocytosekranken mit Ausnahme von Fall 2 und 14 eine bemerkenswert hohe Lymphocytenzahl besitzen. In keinem Fall ist diese Zahl durch die Jugend des Patienten oder sonstige, erfahrungsgemäß eine Lymphocytose herbeiführende biologische Faktoren erklärbar. Die Lymphocytenzahlen gehen über die von Gaensslen als Durchschnitt gefundenen Zahlen für Frankfurt z. T. beträchtlich hinaus.

Als drittes Merkmal findet man, daß auf Pyramidongabe in 3 und 4 Fällen (Ausnahme-Fall 13) die Prozentzahl der Lymphocyten deutlich, in Fall 12 sogar um das 2½fache des Ausgangswertes ansteigt.

Es darf ferner notiert werden, daß die Gesamtleukocytenzahl nach Pyramidon eine leichte Tendenz zum Absinken zeigt. Aber nur in 3 Fällen geht die absolute Verminderung über die Zahl 1000 hinaus.

Die Zahl der so durchgeführten Patientenuntersuchungen ist gering, die Beobachtungszeiten sind durchweg kurze. Trotzdem glaubten wir nach den vorliegenden Zahlen eine auffallend hohe relative Lymphocytose bei weiterem Anstieg der Lymphocyten nach Pyramidongabe als verdächtig für das Vorliegen einer Schwäche des myelogenen Knochenmarks ansprechen zu können. Wir suchten daher systematisch auf der ganzen inneren

Abteilung nach diesem Syndrom und konnten es bei 2 Patienten in ausgeprägter Form auffinden. Die Krankengeschichten dieser Patienten seien im folgenden kurz wiedergegeben.

Fall 1: Patient O. R. Familienanamnese o. B. Patient selbst angeblich nicht krank gewesen. Seit ½ Jahr leidet er an ischiasähnlichen Schmerzen, die trotz aller Behandlung immer stärker wurden. Daher Einweisung ins Krankenhaus.

Befund: 1,70 m großer, 59 kg schwerer Mann mit gut ausgebildeter Muskulatur. Innere Organe o. B. Lasègue links +, keine Veränderung der Reflexe, keine Atrophie der Muskulatur an den unteren Extremitäten. Röntgenologisch: Veränderung der Wirbelsäule im Sinne einer Spondyloarthrosis deformans der L. W. S. Blutsenkung nach Westergren 4 mm in 1 Stunde, Temperaturen normal. Blutbild: Hb. 80 %, Ery. 3,4 Mill., Leuko. 6000, Stab. 3 %, Seg. 41 %, Lympho. 37 %, Eo. 6 % Mono. 3 %.

Nach 4-wöchiger intensiver Pyramidonbehandlung (täglich 6—8 mal 0.3) wird das Blutbild kontrolliert: Hb. 85 %, Ery. 4,2 Mill., Leuko 2800, Stab. 6 %, Seg. 32 %, Lympho. 61 %, Eo. 1 %. Pyramidon wird sofort abgesetzt und 4 Tage später zeigt das weiße Blutbild die folgende Zusammensetzung: Leuko. 5000, Stab. 3 %, Seg. 42 %, Lympho. 55 %. Die Leukozytenzahl steigt nach Aussetzen des Pyramidons weiter an und erreicht 3 Wochen nach der letzten Pyramidongabe Werte zwischen 6600 und 7750. Es wird jetzt 3 Tage lang 4 mal 0.3 Pyramidon gegeben, und prompt sinken die Leukozyten am 3. Tag auf 5200, am 4. Tag (also 1 Tag nach Aussetzen des Pyramidons) auf 3500 und am 5. Tag (das heißt am 2. pyramidonfreien Tag) noch weiter 2900. Leider war es nicht möglich, hier Differenzialblutbilder zu machen. Nach 12 weiteren Tagen ist der folgende Blutbefund zu erheben: Leuko. 4500, Stab. 7 %, Seg. 44 %, Lympho. 37 %, Eo. 6 %, Mono 6 %.

Fall 2: Patientin M. S., 46 Jahre. Familienanamnese o. B. Pat. leidet seit ihrem 6. Lebensjahr an Anfällen von starken Kopfschmerzen mit Erbrechen, die regelmäßig alle 3—4 Wochen auftreten. Sie hat deswegen seit langer Zeit

große Mengen (wie sie selbst sagt, viele 1000 Tabletten Pyramidon genommen. Sie ist vor längerer Zeit einmal wegen Bleichsucht verschickt worden. 1925 Venenentzündung. 1934 eitrige Blinddarmentzündung, deswegen auf der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Potsdam operiert. Ein Blutbild wurde damals leider nicht angefertigt. Einige Tage vor Einlieferung ins Krankenhaus erkrankte sie mit Schluckbeschwerden und Fieber.

Befund: Zeigt außer ganz unverdächtiger katarrhalischer Angina nichts besonderes. Eine große Überraschung ist das Blutbild: Leuko. 1900, Stab. 22%, Seg. 34%, Lympho. 41%, Eo. 1%, Mono. 2%, starke toxische Granulierung. Es wird sofort Nukleotrat gegeben und zwar zweimal täglich 10 ccm, daraufhin ist das Blutbild am 2. Krankheitstage: Leuko. 3900, Stab. 18%, Seg. 50%, Lympho. 32%. Am 3. Krankheitstage: Leuko. 3900, Stab. 9%, Seg. 47%, Lympho. 39%, Eo. 1%, Mono. 2%. Am 4. Krankheitstage Leuko. 4400, Stab. 10%, Seg. 50%, Lympho. 37%, Eo. 1%, Mono. 2%. Die Temperaturen, die nie sehr hoch waren und 38° nicht überstiegen, sind jetzt am Morgen völlig normal, am Abend nur noch leicht erhöht. Die täglich kontrollierten Leukocytenzahlen betragen bis zum 11. Krankheitstage nur mehr zwischen 2600 und 3400 morgens und 2800 bis 8800 abends (Zusammenhang mit der abendlichen Temperatursteigerung?). Vom 8. Krankheitstage an wird Nukleotrat nicht mehr gegeben. Am 11., 12. und 13. Krankheitstrag bekommt die Pat. je 3 mal 0,3 Pyramidon. Die Reaktion des Blutbildes ist darauf wie folgt:

11. Tag Leuko. 2800
12. Tag Leuko. 2800 St. 6 S. 60 Ly. 30 Eo. 2 Mo-2
13. Tag Leuko. 3000 St. 4 S. 53 Ly. 39 Eo. 1 Mo-3
14. Tag Leuko. 2950 St. 7 S. 47 Ly. 44 Mo. 2
15. Tag Leuko. 3200 St. 4 S. 49 Ly. 43 Mo. 4.

Die Patientin wurde am 17. Krankheitstag mit einer Gesamtleukocytenzahl von 3350 beschwerdefrei entlassen.

Es gelang uns, eine Schwester und einen Sohn der Patientin zu untersuchen. Anamnestisch zeigte sich bei keinem von

beiden irgendeine besondere Anfälligkeit für Infektionen. Der Organbefund war regelrecht. Das Blutbild war:

Sohn: Leuko 5600 St. 4% Seg. 45% Ly 44% Mono 3%
Schw.: Leuko 5400 St. 1% Seg. 70% Ly 25% Mono 4%

Nach Pyramidon fiel bei dem Sohn die Gesamtleukocytenzahl ganz unbedeutend ab, während sie bei der Schwester der Pat. in gleich geringem Maße anstieg. Überblickt man diese 4 letzten Fälle, so findet man die wesentlichen Merkmale des leukocytären Blutbildes, welche in Tabelle 2 bei den Angehörigen unserer Agranulocytosekranken auffielen, bei 3 von ihnen wieder: 1. die relativ hohe Lymphocytenzahl, 2. der weitere Anstieg der Lymphocyten nach Pyramidon. Bei zweien von ihnen zeigt sich daneben ein sehr starkes Absinken der Gesamtleukocytenzahl, was vorwiegend auf Kosten der granulierten Elemente geht, wobei aber sicherlich z. T. die Lymphocyten mitbeteiligt sind.

Nach dem Ausfall dieser Untersuchungen ist man geneigt, dem Zusammentreffen eines relativ hohen Lymphocytenwertes (35% oder darüber) mit einem weiteren relativen Lymphocytenanstieg nach Pyramidon eine hohe konstitutionsdiagnostische Bedeutung beizumessen. Die Zahl der Beobachtungen allerdings ist viel zu gering, um ein abschließendes Urteil zu gestatten. Die endgültige Klärung muß weiteren umfassenderen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zusammenfassung.

1. Es wird über 12 Agranulocytosekranke berichtet (7 Frauen, 5 Männer). Bei allen 12 Kranken kamen ätiologisch Infektionen in Frage, nur in 2 Fällen lag Pyramidonmißbrauch vor.
2. Es wird aufgezeigt, daß weder Infektion noch Pyramidon noch Infektion + Pyramidon als ausreichende Ursache für das Krankheitsbild der Agranulocytose angesehen werden können.
3. Es wird daher der Konstitution der Agranulocytosekranken besondere Aufmerksamkeit gewidmet. An 14 der nächsten

Angehörigen unserer Agranulocytosekranken wird nach eventuell vorhandenen blutmorphologischen Merkmalen dieser supponierten Konstitution gesucht. Es findet sich dabei mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit im Blutbild dieser Angehörigen eine relative Lymphocytose und ein weiteres Ansteigen der relativen Lymphocytenzahl (bisweilen auch der absoluten) auf Pyramidongabe.

4. Es wird fernerhin über 2 hochgradig pyramidonempfindliche Patienten berichtet, bei welchen die beiden unter 3 angeführten blutmorphologischen Merkmale stark ausgeprägt gefunden waren. Bei ihnen fiel außerdem nach langfristigen Pyramidongaben die Gesamtleukocytenzahl z. T. sehr stark ab. Von 2 Angehörigen einer dieser beiden Patienten wies einer ebenfalls eine relativ hohe Lymphocytenzahl im Blutbild auf.
5. Auf Grund der geschilderten Blutbildverhältnisse an unserem beschränkten Beobachtungsgut wird es als wahrscheinlich bezeichnet, daß es eine Konstitution gibt, bei welcher die Reaktionsweise des Knochenmarks durch infektiöse und chemische Schädlichkeiten leichter als gewöhnlich im Sinne einer Granulocytenverminderung geändert wird.

Literaturverzeichnis.

Autoren, welche für eine Amidopyringenose stimmen:

Bayer, Erich von: Klin. Wschr. 1936 II, 10. 14—17.
Benjamin, Julin; E. u. A Joseph Biedermann: J. Amerk. 107/493 bis 494, 1936.
Belinfante: A. J. G.: Geneesk. T. Ijdschr. Nederl. Indie 1936. 1585—87.
Bonsdorff, B. v.: Finska Lak. sällsk. Hdl. 79, 200—275.
— Klin. Wschr. 1935, I, 465—468.
Bock, H. E.: Verhandl. Dtsch. Gesellsch. inn. Med. 208—213, 1935.
— Zbl. inn. Med. 1935, 282—303. 321—330.
— Med. Welt 1935, 1629—32.
Bolton, V. L.: J. Labor. a clin. Med. 20, 1199—1253, 1935.

Brächner u. Mortensen, K.: Ugeskr. Laeg. 1935, 981—85.
— Akta med. skand. (Stockholm) 86, 396, 406.
Barfred, A.: Ugesk. Laeg. 1935, 9—13.
Castleden, L. J. M.: Lancet. 1935, I, 206.
Christoffersen: Ugesk. Laeg. 1936, 48—52.
Colarizi, A.: Haematologica (Pavia) I, 16, 193—214. 1935.
Corelli, F.: Haematologica, arch. 15, 663—95, 1934.
Damashek, W. u. A. Colmes: I. klin. Invest. 15, 85—97, 1935.
Dedichen, J.: Med. Rev. 52, 363—370, 1935.
Dyke, S. C.: Brit. med. J. Nr. 3957, 911—14, 1936.
Ellmann, P. u. S. Lawrence: Brit. med. J. Nr. 3900, 622—23, 1935.
Falbe-Hansen, P. u. Borge Nielsen: Ugesk. Laeg. 1935, 874—76.
Fisher, J. H.: Lancet 1934, II, 1217—19.
Foster, H., M. Gregory u. M. Douglas: Lancet 1935, II, 1461—62.
Gottlieb, Eric: Ugesk. Laeg. 1935. 553—55.
Groen, J. u. Christian Geldermann: Fol. Haematol. (Lpz.) 52, 430—55, 1934.
Herz, L. Felix, J. Labor a clin. Med. 20, 30—40. 1934.
Hewlett, R. F. R.: Lancet 1935, II, 1347—1348.
Holtem, Cai. Nielsen u. Transbol.: Acta med. Skand. Stockholm, 84, 45—29, 1934.
Israels, M. C. G.: John Wilkinson-Quart G. M. N. s. 6, 35—48, 1937.
Ito, Josio u. Synzi Matumoto: Hihu to Hytmo 3, 563—68, Jap.-Dtsch. 39, 1935.
Jackson jr. Henry-Thorndike: Mem. laborate II a IV Med. Serv. (Hnvard)
— — — Ann. int. med. 9 (Path. Just. Laborate, Boston).
Johnson, Wingate: J. amerik. med. Assoc. 103/1929, 1934.
Jong, H. H. A. de, Nederl. Tydsche Geneesk. 1934, 4953—57.
Kloster, J.: Acta med. scand. Stockh. Supp. Bd. 78. 1935. 559—98 u. 630-637.
Knudsen, Chr.: Ugeskr. laeg. 1934. 923.
Kracke Roy, A. u. Fr. P. Parker, Amer. J. clin. Path. 4. 463—469. 1936.
Krauel, G.: Klin. Wschr. 16/36. 1245—1937.
Limarzi, Louis u. Iva G. Murphy: J. Labor a clin. Med. 20. 616-22. 1935.
Lovisoto, Luc.: Haematolog. (Pavia) I 16 637—658. 1935.
Martin, Walter B.: Amer. J. clin. Path. 4. 438—45. 1934.
Maarsso, Chr.: Ugeskr. Laeg. 1935. 47—48.
Niekau, Br.: Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. i. Med. 19—27. 1935.
Nordenfors, Bo.: Sv. Läkartidn. 1935. 106—117.
Norris, Jack. C.: J. Labor a clin. Med. 22, 25—28, 1935.
Plum, Preben: Ugeskr. Laeg. 1934, 913—923.
— Verh. Dtsch. Ges. i. Med. 208—213. 1935.
— Lancet 1935 I, 1421.

Plum, Preben: C. r. Soc. Biol. Paris 121/1227—29. 1936.
Ranson, F. T.: Lancet 1935 I 609.
Roberts, R. St. A. Roy, R. Kracke: Amer. int. Med. 8 129—47. 1934.
Rohr. K.: M. med. Wschr. 1935, I. 460—63.
Rüther, Wilh.: Klin. Wschr. 1936 II 1881—83.
Schwartz u. F. H. Heise: Amer. Rev. Tbc. 34/151—55. 1936.
Schmidt, J.: Klin. Wschr. 1935 II 1245—47.
Shapiro, Sh. u. L. Lehmann: Arch. I. med., Sci. 192/705—9, 1936.
Silver, Salomon: Med. S. rv. J. amer. med. Assoc. 103/1058, 1934.
Smith J. G.: Lancet 1934 II 1219—20.
— Lancet 1935 I 607—609.
Squier, Theord. u. Fr. W. Machson: J. Allergy 6. 9—16, 1934.
Stealy, Claer, L.: Amer. J. med. Sci. 189, 633—38, 1935.
Stein, Schweizer Med. Wschr. 35 I, 353—57.
Stenbeck, P. Nord.: med. Tidtkr. 1935, 83—88.
Stenn, Fred.: J. Labor. a clin. Med. 26 1150—52, 1935.
Stone, Ch. H. u. Jul. Margolis, J. amer. med. 103—33, 1034.
Videbech, S.: Ann d'oto. Laryng. Nr. 4 386—89, 1936.

B. Kasuistik der Agr. mit infektiöser Ursache.

1. Benestad: Nork. Mag. Laegevidesk. 96, 1319 - 24 u. Engl. 1324, 1935.
2. Briscoe: Brit. med. J. Nr. 3925/746—47, 1936.
3. Boulton, B. A.: Lancet 1935, I., 610.
4. Caizzone, G.: Hämatologica (Pavia) Arch. 17, 763—72, 1936 (Span.).
5. Corelli, Ferd.: Boll. accad. med. Roma 60, 268—80, 1934.
6. Dalius et J. Fabres, Arch. Mal. Coeur 27, 645—56, 1932.
7. Dennig, H.: Dtsch. med. Wschr. 1935, II, 1349—50.
8. Eisenstädt, J. E.: Dtsch. med. Wschr. 1035, II, 1556—57.
9. Elmenhoff, N.: Ugeskr. L. eg. 1935, 44—46.
10. Fettes u. Lionel Witley: Lancet 1935, I, 205—206.
11. Goadby, K., C. Worster Drought u. C. Dickson: Lancet 1935, II, 933—36.
12. Hall, Donald: Lancet 1934, II, 1441—43.
13. Harris, W. H. u. H. J. Schattenberger: J. Labor a clin. Med. 20, 1053 - 62, 1935.
14. Herlemann: Fol. Haematol. (Lpz.) 55/386—99, 1936.
15. Jackson jr. H.: Amer. med. Sci. 188/482—86, 1934.
16. Julliard: Arch. Mal. Coeur 28, 311—315, 1935.
17. Kissling, K.: Med. Welt 1935, 1535—38.
— —: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1935, 230—34.
18. Kunde, M. u. R. P. Herwick, A. Leasner u. M. Sternback: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1121—24, 1935.
19. Lemièrre. A., A. Laporte, H. Brocard et P. Frumusan: Bull. soc. med. Hôp. Paris III, 51/1058—71, 1935,

20. Maranes: An. Hosp. José y Adela 6, 196—205, 1935 (Span.).
21. Marcus, G. H.: Klin. Wschr. 1935, I, 615.
22. Ragiot, Chr. u. Cao. van Tri et Ha Thuan Hung: Bull. soc. Paris 29, 696—99, 1936.
23. Rudberg, T.: Nord. med. Tidskr. 1935, 83—88.
24. Saint Germain: Un. med. Canada 85, 858—66, 1936.
25. Schilling, V.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1935, 198—201.
— —: Med. Welt 1935, 1808—1809.
26. Schur, H. Med. Klinik 1934, I, 504—508.
27. Stephens, D. J. u. John Lawrence: Ann. int. Med. 9, 31—37, 1935.
28. Stepp: Med. Klinik, 1933, 11.
29. Stenn, Fr.: J. Labor a clin. med. 20, 1150—52, 1935.
30. Tillich, Alfr.: Klin. Wschr. 1936, II, 1101—1102.
31. Toselli, G.: Pathologica (Genova) 27. 549—52, 1935.
32. Wolff, S.: J. B. Kinderheilkunde 144, 357—61, 1935.
33. Zia, Lily a Cl. E. Forkner: Amer. J. med. Sci, 188/624—39.
— — — — — : Proc. Soc. exp. Biol. a Med. 32/536—38, 1934.
34. Zontscheff, W. T.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1935, 201—204.

Allgemeine Literatur.

Ad. L. Brogsitter u. Frh. v. Kress: Virch. Archiv path. Anatomie u. Phys. 276/3.
Hellmann: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1935.
Naegeli: „ „ „ „ „ „
Schultz, W.: „ „ „ „ „ „
Schulten: Sternalpunktion als diagnostische Methode.

Lebenslauf.

Ich, Elisabeth Emilie Helene Kirberg wurde am 27. 4. 1913 als Tochter des Alfred Kirberg und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Reuter in Barmen geboren. Ich habe in Detmold und Potsdam die Schulen besucht und 1932 meine Reifeprüfung gemacht. Im Anschluß daran habe ich an der Universität Berlin mit dem Studium der Medizin begonnen und auch dort 1934 mein Physikum abgelegt. Während der letzten Semester studierte ich in Bonn und habe an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität im Juli 1938 mein Staatsexamen gemacht.